



**Metered aerosol with CFC free propellant and dosing valve as well as application thereof.**

**Patent number:** EP0642992  
**Publication date:** 1995-03-15  
**Inventor:** BRUGGER FRANCOIS (FR); STAMPF ANGELIKA DR (FR)  
**Applicant:** CIBA GEIGY AG (CH)  
**Classification:**  
- **international:** B65D83/14  
- **european:** B65D83/14F1; A61K9/00M20B  
**Application number:** EP19940810478 19940818  
**Priority number(s):** EP19940810478 19940818; EP19930810614 19930827

**Also published as:**

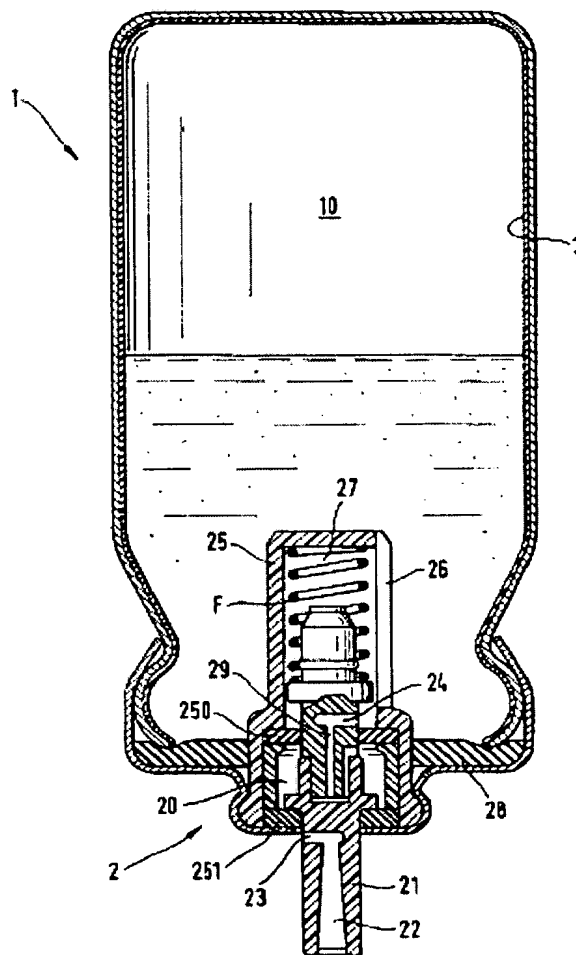
 EP0642992 (A)  
 EP0642992 (B)

**Cited documents:**

 EP0338670  
 WO9211190  
 US4902318  
 FR2267496  
 EP0335315

**Abstract of EP0642992**

The invention relates to an aerosol container for pharmaceutically active aerosols which are to be administered in specified quantities and are provided in the form of a suspension in the container, the suspension comprising at least a propellant gas in addition to a pharmaceutically active substance. The aerosol container (1) comprises a metering valve (2) which has a metering chamber (20) and a valve tube (21). In a first position of the valve tube, the metering chamber communicates with the interior of the container and is filled with a specified quantity of the aerosol. In a second position of the valve tube, it releases the quantity of the aerosol located in the metering chamber. The propellant gas is an alternative propellant gas which is free from chlorofluorocarbons, preferably a propellant gas comprising only fluorocarbons, and the inside wall of the container is plastic-coated.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



Veröffentlichungsnummer : **0 642 992 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer : 94810478.1

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> : B65D 83/14

(22) Anmeldetag : 18.08.94

(30) Priorität : 27.08.93 EP 93810614

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung :  
15.03.95 Patentblatt 95/11

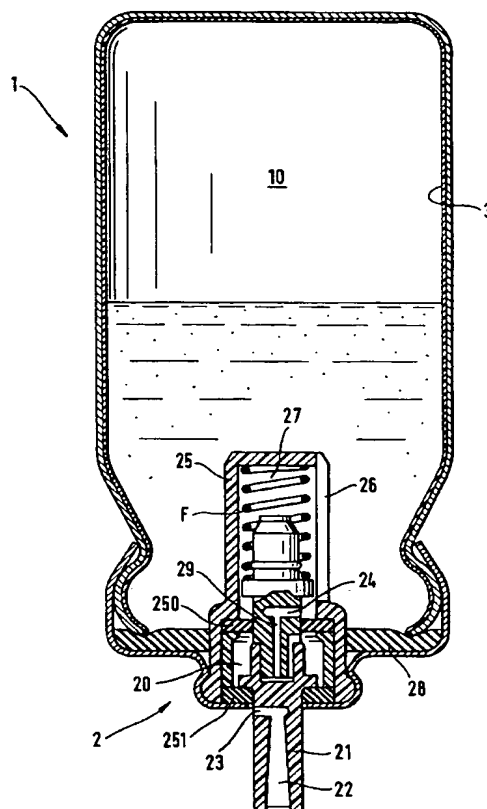
(84) Benannte Vertragsstaaten :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE**

(71) Anmelder : **CIBA-GEIGY AG**  
**Klybeckstrasse 141**  
**CH-4002 Basel (CH)**

(72) Erfinder : **Brugger, François**  
**15, rue de l'Avenir**  
**F-68510 Waltenheim (FR)**  
Erfinder : **Stampf, Angelika, Dr.**  
**rue du Loir 10**  
**F-68170 Rixheim (FR)**

(54) **Aerosolbehälter mit FCK-freiem Treibgas und Dosierventil sowie seine Verwendung.**

(57) Die Erfindung betrifft einen Aerosolbehälter für pharmazeutisch wirksame in vorgegebenen Mengen zu verabreichende Aerosole, die in Form einer Suspension in dem Behälter bereitgestellt werden, wobei die Suspension ausser einer pharmazeutisch wirksamen Substanz zumindest noch ein Treibgas umfasst. Der Aerosolbehälter (1) umfasst ein Dosierventil (2), welches eine Dosierkammer (20) und ein Ventilröhrchen (21) aufweist. In einer ersten Stellung des Ventilröhrchens steht die Dosierkammer mit dem Innenraum des Behälters in Verbindung und ist mit einer vorgegebenen Menge des Aerosols befüllt. In einer zweiten Stellung des Ventilröhrchens gibt sie die in der Dosierkammer befindliche Menge des Aerosols frei. Das Treibgas ist ein alternatives Treibgas frei von Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise ein nur Fluor-Kohlenwasserstoffe umfassendes Treibgas, und die Innenwand des Behälters ist mit einem Kunststoffbelag beschichtet.



EP 0 642 992 A2

Die Erfindung betrifft einen Aerosolbehälter und die Verwendung eines Aerosolbehälters gemäss dem Oberbegriff des jeweiligen unabhängigen Patentanspruchs.

Aerosole sind heutzutage eine gängige Darreichungsform für pharmazeutisch wirksame Substanzen. Viele Aerosole sind dabei in vorgegebenen (dosierten) Mengen zu verabreichen. Bestimmte pharmazeutisch wirksame Substanzen werden aus verschiedenen Gründen (z.B. Stabilität) als Suspension bereitgestellt, d.h. im Aerosolbehälter liegt die pharmazeutisch wirksame Substanz in der Regel unter Druck in Form von kleinen Feststoffpartikeln in einer Flüssigkeit vor, wobei die Flüssigkeit dabei zumindest auch ein Treibgas umfasst. Diese Art der Formulierung von pharmazeutisch wirksamen Substanzen hat sich für viele Substanzen, insbesondere auch für Corticosteroide, bewährt.

Zur Darreichung einer vorgegebenen Menge der pharmazeutisch wirksamen Substanz sind gängige Aerosolbehälter mit einem Dosierventil mit einer Dosierkammer versehen. In einer ersten Stellung des Ventils steht dabei die Dosierkammer in Verbindung mit dem Innenraum des Behälters, sie ist in dieser Stellung mit der vorgegebenen Menge der Suspension befüllt. In einer zweiten Stellung des Dosierventils wird die in der Dosierkammer befindliche Menge dann in Form eines Aerosols freigegeben, da sich das Flüssigkeits-Feststoff-Gemisch entspannen kann. Auf diese Weise kann dem Benutzer das Aerosol z.B. oral oder nasal verabreicht werden.

Bisher werden die weithin bekannten Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe als Treibgase eingesetzt. Diese chlorierten Treibgase sind inzwischen als schädlich bekannt, da sie die Ozonschicht abbauen. Daher sollen und müssen diese Treibgase abgeschafft bzw. durch andere für die Ozonschicht unschädliche Treibgase ersetzt werden. In einigen Ländern werden sogar in kürzester Zeit diese Treibgase, die chlorierte Kohlenwasserstoffe enthalten, gesetzlich verboten sein.

Als Alternative bieten sich daher sogenannte alternative Treibgase an, da diese nämlich die Ozonschicht nicht schädigen (Ozone-Depleting-Potential = 0). Allerdings kommt es bei der Aufbewahrung von vielen pharmazeutischen Substanzen in Form einer Suspension dann im Behälter zu Ablagerungen an der Behälterinnenwand, die bei chlorierten Kohlenwasserstoffen nicht oder nur in sehr geringem Masse aufgetreten sind. Die Folge solcher Ablagerungen an der Behälterinnenwand kann sein, dass in der Dosierkammer entweder nicht die gewünschte Menge an pharmazeutischer Wirksubstanz vorhanden ist, die dem Benutzer verabreicht werden soll. Als weitere Folge kann die gesamte in dem Behälter aufbewahrte pharmazeutisch wirksame Substanz nicht verabreicht werden, da ein recht erheblicher Teil der gesamten in den Behälter eingefüllten pharmazeutisch

wirksamen Substanz an der Behälterinnenwand angelagert bleibt (an ihr haftet).

Aufgabe der Erfindung ist es daher, einen Behälter zu schaffen, in welchem die pharmazeutisch wirksame Substanz in der bereits bewährten Formulierung bereitgestellt werden kann und bei welchem es gleichzeitig möglich ist alternative, die Ozonschicht nicht schädigende, Treibgase verwenden zu können, ohne dass es dabei zu signifikanten Ablagerungen der pharmazeutisch wirksamen Substanz an der Behälterinnenwand kommt. Insbesondere soll dies möglich sein für antiasthmatisch wirksame pharmazeutische Substanzen (z.B. für Corticosteroide), allerdings sollen auch andere Klassen von pharmazeutischen Substanzen in solchen Behältern aufbewahrt werden können, ohne dass es zu signifikanten Wirksubstanzablagerungen an der Behälterinnenwand kommt.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss durch einen Behälter gelöst, bei welchem die Innenwand des Behälters mit einem Kunststoffbelag beschichtet ist und das Treibgas ein Treibgas frei von Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise ein nur Fluor-Kohlenwasserstoffe und gegebenenfalls noch Cosolventien und/oder Tenside umfassendes Treibgas ist. Dadurch wird erreicht, dass zum einen keine oder keine signifikanten Wirksubstanzablagerungen an der Behälterinnenwand auftreten und zum anderen die Ozonschicht nicht geschädigt bzw. abgebaut wird. Als besonders vorteilhafte Materialien für den Kunststoffbelag können beispielsweise Polytetrafluorethylen, weithin als Teflon bekannt, oder auch Perfluorethylenpropylen eingesetzt werden.

Bei speziellen Ausführungsbeispielen von solchen Behältern kann die Wandstärke der Behälterwand im Bereich von etwa 0.1 mm bis etwa 2 mm und speziell etwa 0.4 mm betragen (je nach verwendetem Material), und die Dicke des Kunststoffbelags kann im Bereich von etwa 1 nm bis etwa 1 µm liegen, insbesondere kann sie einige 10 nm betragen. Die genannten Wandstärken sind für Aerosolbehälter gängig, sodass die erfindungsgemässen Aerosolbehälter sich rein äusserlich und insbesondere im Hinblick auf die äusseren Abmessungen von den bereits gängigen Behältern nicht unterscheiden und daher auch dann, wenn sie zur Darreichung des Aerosols beispielsweise in einen Applikator für gängige Aerosolbehälter eingesetzt werden müssen, problemlos verwendbar sind.

Das Volumen des Innenraums des Behälters von solchen Aerosolen liegt im Bereich von etwa 1 ml bis etwa 100 ml und das Volumen der Dosierkammer im Bereich von etwa 5 µl bis etwa 400 µl. Diese Volumina sind beispielsweise für Corticosteroide als pharmazeutisch wirksame Substanz gebräuchlich, z.B. für das Corticosteroid mit der chemischen Bezeichnung "9α-chlor-6α-fluor-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbomethoxy-17-propionat", aber auch für andere pharmazeutisch und insbesondere anti-

asthmatisch wirksame Substanzen wie zum Beispiel für Formoterol, welches in Form seines Salzes Formoterol fumarat vorliegen kann, dessen Bezeichnung nach der IUPAC-Nomenklatur "(±)2'-Hydroxy-5'-[(RS)-1-hydroxy-2-[[[(RS)-p-methoxy- $\alpha$ -methylphenethyl]-amino]ethyl]formanilid · fumarat · dihydrat" lautet, oder auch für Gemische aus Formoterol und dem genannten Corticosteroid.

Besonders geeignet ist als pharmazeutisch wirksame Substanz die Substanz mit der Bezeichnung "(1R,2S)-(3E,5Z)-7-[1-(3-trifluormethylphenyl)-1-hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-3,5-decadien-2-yl-thio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylsäure" bzw. ein Natriumsalz dieser Substanz, da es hier zu besonders geringen oder gar keinen Ablagerungen an der Behälterinnenwand kommt. Dabei kann das gesamte Aerosol dann 0.1%-2% dieser wirksamen Substanz sowie HFA-Treibgase (gegebenfalls können auch Cosolventien und/oder Tenside enthalten sein) umfassen.

Im folgenden wird die Erfindung anhand der Zeichnung näher erläutert. Die einzige Zeichnungsfigur zeigt in schematischer Schnittdarstellung ein Ausführungsbeispiel eines erfindungsgemässen Aerosolbehälters. Der Aerosolbehälter ist dabei in seiner Gebrauchsposition dargestellt.

Der Aerosolbehälter ist generell bezeichnet mit dem Bezugszeichen 1. Die Innenwand des Behälters 1 ist mit einem Kunststoffbelag 3 beschichtet, auf dessen Bedeutung weiter unten noch detaillierter eingegangen wird. Auf dem Aerosolbehälter 1 sitzt ein Dosierventil 2 auf. Es umfasst ein Ventilröhrchen (Stem) 21, welches in einem Ventilgehäuse 25 geführt ist und gegen die Kraft einer Feder F im Ventilgehäuse 25 verschiebbar ist. In der Wand des Ventilgehäuses 25 sind einzelne Schlitze 26 vorgesehen, die den Innenraum 10 des Behälters 1 mit dem Innenraum 27 des Ventilgehäuses 25 kommunizierend verbinden. Ferner umfasst das Dosierventil 2 eine Dosierkammer 20, die durch die Schlitze 26 in der Wand des Ventilgehäuses 25 mit Hilfe des Ventilröhrchens (Stem) 21 in noch zu erläuternder Weise befüllt wird. Der Innenraum 27 des Ventilgehäuses 25 ist gegen die Dosierkammer 20 mittels einer Dichtung 250 abgedichtet; die Dosierkammer 20 wiederum ist nach aussen hin mit Hilfe einer Dichtung 251 abgedichtet. Schliesslich ist der gesamte Innenraum 10 des Behälters noch mittels einer im Dosierventil 2 vorgesehenen Dichtung 28 nach aussen hin abgedichtet.

Der Stem 21 des Dosierventils 2 weist zwei Kanäle 29 und 22 auf. Der Kanal 29 weist an seinem "inneren" Ende eine Querboreung 24 auf, die in der dargestellten ersten Stellung des Stems 21 in den Innenraum 27 des Ventilgehäuses 25 mündet und somit den Innenraum 27 des Ventilgehäuses und damit den Innenraum 10 des Behälters mit der Dosierkammer 20 verbindet. Das Volumen der Dosierkammer 20 legt die gewünschte zu verabreichende Menge des Aero-

sols fest. Wie sie befüllt wird, wird später noch erläutert. In dieser ersten Stellung des Stems 21 kann jedenfalls aus der Dosierkammer 20 nach aussen hin kein Aerosol entweichen, da die Dosierkammer 20 nach aussen hin mittels der Dichtung 251 abgedichtet ist.

In der zweiten Stellung des Ventilröhrchens (Stem) 21 ist die Feder F zusammengedrückt und der Stem 21 ist so weit in den Innenraum 27 des Ventilgehäuses 25 eingetaucht, dass eine Verbindung vom Innenraum 27 des Ventilgehäuses 25 bzw. vom Innenraum 10 des Behälters 1 über den Kanal 29 nicht gegeben ist. In dieser zweiten Stellung des Stems 21 existiert aber über eine Querboreung 23 am "inneren" Ende des Kanals 22 eine Verbindung von der Dosierkammer 20 nach aussen zum Benutzer. Die in der Dosierkammer 20 befindliche Menge an Aerosol kann sich durch diese Querboreung 23 und den Kanal 22 hindurch entspannen und so entweder direkt oder mittels eines speziellen Applikationsgeräts dem Benutzer verabreicht werden.

Wenn nun nach der Applikation das Ventilröhrchen (Stem) 21 wieder losgelassen wird, gelangt die Querboreung 23 nachfolgend in den Bereich der Dichtung 251, die Dosierkammer 20 ist nach aussen hin wieder abgedichtet. Der Stem 21 ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht wieder in seiner ersten Endstellung, jedoch steht die Querboreung 24 schon in Verbindung mit dem Innenraum 10 des Behälters 1, sodass aufgrund der Druckdifferenz (Überdruck im Behälterinnenraum, entleerte Dosierkammer) sofort Suspension aus dem Innenraum 10 des Behälters in die Dosierkammer 20 strömt und diese befüllt. Die Dosierkammer 20 wird also beim Loslassen bzw. Zurückstellen des Stems 21 sofort wieder befüllt und somit kann anschliessend sofort die nächste Applikation erfolgen.

Wie bereits einleitend erwähnt, werden viele pharmazeutisch wirksame Substanzen aus verschiedenen Gründen (z.B. Stabilität) im Behälter unter Druck als Suspension bereitgestellt, also in Form einer Flüssigkeit, in welcher die Wirksubstanz in Form von Feststoffpartikeln enthalten ist. In der Flüssigkeit ist zumindest auch ein Treibgas enthalten, sodass sich die in der Dosierkammer 20 befindliche dosierte Menge in der zweiten Stellung des Stems 21 entspannen kann und so dem Benutzer direkt oder mittels eines speziellen Applikationsgeräts verabreicht werden kann, wie dies bereits oben erläutert ist.

Da das Treibgas Fluorkohlenwasserstoffe (vorzugsweise z.B. Tetrafluorethan oder Heptafluorpropan) umfasst und somit unschädlich für die Ozonschicht ist, ist die Innenwand des Behälters 1 mit einem Kunststoffbelag 3 beschichtet. Dieser Kunststoffbelag 3 ist vorzugsweise aus Polytetrafluorethylen, weithin auch unter dem Namen Teflon bekannt, oder aus Perfluorethylenpropylen oder die Schicht ist auf einer Basis des jeweiligen Kunststoffs hergestellt und

aufgebracht. Bei der Verwendung dieser Materialien werden signifikante Ablagerungen der Wirksubstanz an der Innenwand des Behälters 1 vermieden. Ebenso werden Korrosions- und Elektrolyseeffekte zwischen Behälterwand und Flüssigkeit bzw. Suspension vermieden.

Zur Beschichtung der Innenwand des Behälters 1 mit dem Kunststoffbelag 3 können die unterschiedlichsten Verfahren zum Einsatz kommen. Beispielsweise können als Beschichtungsverfahren eine Plasmabeschichtung, Imprägnier-/Spritzverfahren, Hartanodisieren mit PTFE-Einlagerung, Chemical Vapour Deposition (CVD), Physical Vapour Deposition (PVD) und andere zu diesem Zweck gängige Verfahren zum Einsatz kommen. Besonders bevorzugt wird die Plasmabeschichtung eingesetzt.

Die Behälterwand kann beispielsweise aus Aluminium hergestellt sein. Ihre Wandstärke liegt beispielsweise im Bereich von etwa 0.1 mm bis etwa 2 mm und beträgt vorzugsweise etwa 0.4 mm. Die Dicke des Kunststoffbelags liegt im Bereich von etwa 1 nm bis etwa 1 µm und beträgt vorzugsweise etwa einige 10 nm bis einige 10 µm. Diese Wandstärken sind typisch für Behälter, deren gesamtes Behältervolumen im Bereich von 1 ml bis etwa 100 ml liegt und vorzugsweise etwa 5 ml bis etwa 20 ml beträgt. Das Dosiervolumen, also das Volumen der Dosierkammer 20, liegt dabei beispielsweise im Bereich von etwa 5 µl bis etwa 400 µl und beträgt vorzugsweise etwa 25 µl bis etwa 200 µl.

Die zu verabreichende Wirksubstanz kann beispielsweise ein antiasthmatisch wirksamer Stoff bzw. Stoffgemisch sein, insbesondere ein Stoff bzw. Stoffgemisch aus der Klasse der Corticosteroide bzw. der entzündungshemmenden Steroide. Speziell kann es sich bei dem Corticosteroid um das Corticosteroid mit der chemischen Bezeichnung "9α-chlor-6α-fluor-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbomethoxy-17-propionat" handeln. Ebenso gut ist aber auch die Verabreichung von anderen pharmazeutisch und insbesondere antiasthmatisch wirksamen Substanzen denkbar wie β-Sympathomimetica, LTD<sub>4</sub>-Antagonisten, Parasympatholytica, Cromoglycinsäure oder von anderen Wirksubstanzen, die via Lunge, Nase oder Rachen verabreicht werden, wie dies bei einigen Proteinen der Fall ist. Des weiteren ist es beispielsweise auch denkbar, Formoterol z.B. in Form seines Salzes Formoterol fumarat, dessen Bezeichnung nach der IUPAC-Nomenklatur "(±)2'-Hydroxy-5'-[(RS)-1-hydroxy-2-[[[(RS)-p-methoxy-α-methylphenethyl]-amino]ethyl]formanilid-fumarat-dihydrat" lautet, auf diese Weise aufzubewahren und zu verabreichen oder ein Gemisch aus Formoterol und dem genannten Corticosteroid.

Ganz besonders geeignet als pharmazeutisch wirksame Substanz ist auch die Substanz mit der Bezeichnung "(1R,2S)-(3E,5Z)-7-[1-(3-trifluormethyl-

phenyl)-1-hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-3,5-decadien-2-yl-thio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylsäure" bzw. ein Natriumsalz dieser Substanz, da es hier zu besonders geringen oder gar keinen Ablagerungen an der Behälterinnenwand kommt. Dabei kann das gesamte Aerosol dann 0.1%-2% dieser wirksamen Substanz sowie HFA-Treibgase (gegebenenfalls können auch Cosolventien und/oder Tenside enthalten sein) umfassen.

## Patentansprüche

1. Aerosolbehälter für pharmazeutisch wirksame in vorgegebenen Mengen zu verabreichenden Aerosolen, die in Form einer Suspension in dem Behälter bereitgestellt werden, wobei die Suspension ausser einer pharmazeutisch wirksamen Substanz zumindest noch ein Treibgas umfasst, mit einem Dosierventil, welches eine Dosierkammer und ein Ventilröhrchen aufweist, wobei die Dosierkammer in einer ersten Stellung des Ventilröhrchens mit dem Innenraum des Behälters in Verbindung steht und mit einer vorgegebenen Menge des Aerosols befüllt ist und in einer zweiten Stellung des Ventilröhrchens die in der Dosierkammer befindliche Menge des Aerosols freigibt, dadurch gekennzeichnet, dass das Treibgas ein alternatives Treibgas frei von Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise ein nur Fluor-Kohlenwasserstoffe und gegebenenfalls noch Cosolventien und/oder Tenside umfassendes Treibgas, ist und die Innenwand des Behälters mit einem Kunststoffbelag beschichtet ist.
2. Aerosolbehälter nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der auf der Innenwand des Behälters befindliche Kunststoffbelag aus Polytetrafluorethylen oder Perfluorethylenpropylen ist.
3. Aerosolbehälter nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Wandstärke der Behälterwand im Bereich von etwa 0.1 mm bis etwa 2 mm liegt und insbesondere etwa 0.4 mm beträgt und die Dicke des Kunststoffbelags im Bereich von etwa 1 nm bis etwa 1 µm liegt und insbesondere einige 10 nm beträgt.
4. Aerosolbehälter nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Volumen des Innenraums des Behälters im Bereich von etwa 1 ml bis etwa 100 ml liegt und das Volumen der Dosierkammer etwa 5 µl bis etwa 400 µl beträgt.
5. Verwendung eines Aerosolbehälters nach einem der vorangehenden Ansprüche zum Aufbewahren

- ren und Verabreichen einer vorgegebenen Menge von pharmazeutisch wirksamen Aerosolen in Form einer Suspension, wobei die Suspension ausser einer pharmazeutisch wirksamen Substanz zumindest noch ein alternatives Treibgas umfasst, welches frei von Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffen ist, vorzugsweise ein nur Fluor-Kohlenwasserstoffe und gegebenenfalls noch Cosolventien und/oder Tenside umfassendes Treibgas. 5 10
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die in der Suspension enthaltene pharmazeutisch wirksame Substanz ein antiasthmatisch wirkender Stoff oder Stoffgemisch ist. 15
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die in der Suspension enthaltene pharmazeutisch wirksame Substanz Formoterol oder ein Corticosteroid ist, insbesondere 9 $\alpha$ -chlor-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbomethoxy-17-propionat, oder ein Gemisch aus Formoterol und diesem Corticosteroid. 20 25
8. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet dass die pharmazeutisch wirksame Substanz (1R,2S)-(3E,5Z)-7-[1-(3-trifluormethylphenyl)-1-hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-3,5-decadien-2-yl-thio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylsäure ist. 30 35 40 45 50 55

